FICHE TECHNIQUE 11

Quelques données théoriques et pratiques sur l'INR et le Temps de Quick en % (TP %)

A la fin de la lecture de ce document vous devez :

- Connaître les caractéristiques du dosage du Temps de Quick et de l'INR.
- Comprendre les avantages et désavantages du dosage du Quick et de l'INR.
- Utiliser correctement votre appareil avec un plasma de patient et avec le Contrôle de Qualité Externe (CQE).
- Interpréter le test correctement.
- Identifier et corriger les principales sources d'erreur.

Ci-dessous **un résumé** des principaux éléments contenus dans cette fiche et qui vous aiderons à mieux l'appréhender. Nous avons cette fois ci privilégié le côté théorique du sujet. Nous vous rappelons, pour la pratique, qu'il est indispensable de travailler avec le mode d'emploi de la méthode utilisée (appareil **et** réactif).

	L'INR	Le Temps de Quick en % (TP %)
C'est quoi ?	La définition scientifique de l'INR est : « le mode d'expression standardisée du Temps de Quick destiné à remédier aux variations dues aux différentes thromboplastines utilisées par les laboratoires d'analyses ».	Ce test explore la voie dite extrinsèque de la coagulation.
Est calculé comment ?	L'INR est défini par la formule suivante : $INR = \left(\frac{\text{Temps de Thromboplastine du plasma patient}}{\text{Temps de Thromboplastine d'un plasma normal}}\right)^{ISI}$	C'est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaquetté après adjonction de thromboplastine et de calcium. Il est exprimé en pourcentage par rapport à une droite d'étalonnage.
Sert à quoi ?	A uniformiser les résultats de tous les laboratoires en fonction des réactifs. Cette uniformisation permet de limiter les différences observées entre deux laboratoires et de suivre un patient quelles que soient les méthodes utilisées.	A évaluer l'activité des facteurs de la voie extrinsèque du plasma.
Indications cliniques	l'INR n'a d'intérêt que chez les patients sous anti-coagulant oral. La valeur-cible et la fourchette thérapeutique varient en fonction de l'indication.	
Valeurs pathologiques		Dans les affections hépatiques sévères (la prothrombine est synthétisée par le foie), Hypovitaminose K, déficit constitutionnel en facteur II, V, VII ou X.
Points essentiels	▪ Obtenu par un rapport de temps de coagulation, l'INR n'a pas d'unité (unité 1). ▪ Le rendu des résultats en INR ne s'applique que pour les patients anticoagulés avec des antagonistes de la vitamine K. ▪ L'ISI est mesuré par le fabricant en comparant son réactif à la thromboplastine de référence de l'OMS. ▪ Il est indispensable de s'assurer que les valeurs fournies s'appliquent au couple indissociable - appareil et réactif - utilisé.	Le Temps de Quick doit être rendu en %. Pour transformer le Temps de Quick en % d'activité on se réfère à une droite de conversion construite par chaque laboratoire avec ses réactifs et son (ses) calibrateur(s) ou, pour certains fabricants, la courbe de calibration est incluse dans le code-barre de leur réactif de thromboplastine. Il est fortement recommandé que le couple réactif / calibrateur provienne du même fabricant. Il faut veiller à ce que les réglages de l'automate soient conformes aux prescriptions du fabricant.

1. Correspondance entre le Temps de Quick exprimé en % et l'INR

Dans les pays européens, le Temps de Quick (ou Temps de Thromboplastine, TP) est rendu en % et non pas en secondes ou en rapport patient/normal comme dans la plupart des pays anglo-saxons. L'unité de l'INR est 1 car il représente le rapport du temps de coagulation du patient (anticoagulé par des antagonistes de la vitamine K) divisé par celui du d'un plasma normal et élevé à la puissance ISI de l'indice de sensibilité international du réactif.
Il arrive parfois lors d'un contrôle de qualité externe que l'un des deux tests soit dans les marges de tolérance et l'autre pas. Pour tenter d'expliquer ce type de discordance, il faut commencer par rappeler les méthodes de calibration de ce même test.

2. Le TP exprimé en %

La transformation du temps de coagulation, en secondes ou en %, peut être réalisée de plusieurs manières :

2.1 La méthode classique consiste à diluer un plasma normal avec du NaCl 0,9% (ou une solution tampon). Le nombre de dilutions devrait être de trois au minimum (p. ex. ½, 1/3 et 1/5 plus le plasma non dilué bien entendu). Les temps de coagulation obtenus et les pourcentages (dans notre cas 50, 33.3, 20 et 100%) sont portés sur un graphique. Généralement on obtient une relation linéaire après transformation logarithmique des temps de coagulation et des pourcentages ou en portant sur un graphique les secondes versus l'inverse des dilutions. Tous les automates et la presque totalité des semi-automates possèdent un logiciel de calcul approprié.
La calibration en % recèle plusieurs dangers :

a) il faut connaître « le titre » en % du calibrateur utilisé pour les dilutions (qui n'est pas forcément 100%). Les différentes thromboplastines ayant des sensibilités diverses, la valeur en % d'un même calibrateur peut varier d'un réactif à l'autre. Il convient donc de choisir le calibrateur du même fabricant à moins que le calibrateur donne le titre obtenu avec plusieurs thromboplastines.
b) les temps de coagulation diffèrent d'un type d'appareil à l'autre et même entre appareils du même type (réglage du moment où la réaction est considérée comme terminée).

c) les calibrateurs ayant une teneur en fibrinogène d'au maximum 2,5 g/l, il convient de ne pas dépasser une dilution de 1/5 afin que la formation du caillot (donc l'arrêt du chronomètre) ne soit pas perturbée par un taux de fibrinogène trop bas.
d) il faut garder à l'esprit que la calibration en % est un artefact puisque tous les facteurs et le fibrinogène sont dilués dans les mêmes proportions, ce qui est rarement le cas chez les patients.

L'erreur la plus fréquente quand on utilise cette méthode de calibration réside dans la valeur (le « pourcentage ») initiale du calibrateur. Aussi est-il conseillé que le couple réactif/calibrateur provienne du même fabricant. Mais il faut garder à l'esprit l'influence du couple réactif/appareil.

Il est aussi possible de préparer son propre calibrateur en prélevant du sang chez une cinquantaine de personnes en bonne santé et en mélangeant à parts égales leurs plasmas (exclure les patients souffrant de maladie infectieuse).

2.2 Il existe chez certains fabricants des trousses de calibrateurs avec valeur assignée en % pour chacun d'entre eux (entre 4 et 6). C'est une méthode avantageuse (mais plus onéreuse) dans la mesure où le taux de fibrinogène reste dans les valeurs normales pour tous les calibrateurs. Mais les valeurs en % ne sont en général valables que pour les réactifs du même fabricant. Il est préférable donc de conserver le couple réactif/trousse de calibrateurs.

2.3 Certains fabricants fournissent dans les emballages de thromboplastine une tabelle indiquant les valeurs en % qui correspondent aux secondes mesurées pour certains types d'appareils, en général ceux qu'ils distribuent. Pour un même pourcentage, les valeurs en secondes peuvent être très différentes suivant le type d'appareil. Il faut donc absolument s'assurer de la conformité de cette procédure. Par exemple, il serait aberrant d'utiliser la colonne « Fibrintimer » (système optique) de la tabelle avec un StArt (système électromagnétique mécanique) !

2.4 Chez certains fabricants, la courbe de calibration est incluse dans le code-barre de leur réactif de thromboplastine. Elles ne sont donc valables que pour un type d'appareil. Il faut veiller à ce que les réglages de l'automate soient conformes aux prescriptions du fabricant.

3. Calibration de l'INR (International Normalized Ratio)

Le rendu des résultats en INR ne s'applique qu'aux patients anticoagulés avec des antagonistes de la vitamine K. Deux éléments entrent en ligne de compte : l'index de sensibilité international (ISI) de la thromboplastine et la valeur en secondes du temps du « normal ».

L'ISI est mesuré par le fabricant en comparant son réactif à la thromboplastine de référence de l'OMS correspondante (humaine, bovine, de lapin). Pour un même lot de thromboplastine l'ISI peut varier d'un type d'appareil à un autre. De plus, les fabricants ne fournissent pas d'ISI pour tous les types d'appareils. L'utilisation d'un ISI incorrect est une source d'erreur non négligeable, surtout pour les thromboplastines à ISI élevé.

Le MNPT (Mean Normal Thromboplastin Time) est le temps (en secondes) par lequel il faut diviser le temps de coagulation du patient. Il s'obtient en faisant la moyenne géométrique des temps obtenus chez au moins vingt personnes en bonne santé. Les calibrateurs du commerce indiquent la valeur du MNPT (en secondes) pour des couples thromboplastine/appareil.

La calibration de l'INR peut se faire principalement de deux manières :

3.1 En utilisant l'ISI et le MNPT fournis par le fabricant. Il est indispensable de s'assurer que les valeurs fournies s'appliquent à l'appareil utilisé.

3.2 Certains fabricants proposent un set de calibrateurs avec valeur de l'INR assignée. Cette méthode (six calibrateurs) vient d'être avalisée par l'ISTH (International Society for Thrombosis and Haemostasis). Dans ce cas, la détermination du MNPT n'est plus nécessaire : les valeurs (en secondes) obtenues avec les six calibrateurs sont portées sur un graphique versus les valeurs d'INR assignées aux calibrateurs. Comme dans la méthode précédente, les valeurs d'INR assignées sont valables pour une thromboplastine donnée. Ceci peut paraître étonnant dans la mesure où l'INR est censé permettre de s'affranchir des différences entre thromboplastines. La réalité est cependant différente et de légères variations sont observées.

4. Discordances dans les résultats de CQE

Si le laboratoire utilise des thromboplastines à ISI élevé (proche de 2), les INR vont varier très vite, ce qui rend leur suivi très délicat; on le voit d'ailleurs en comparant les TP et les INR pour ces laboratoires : les INR varient beaucoup plus vite que les TP.

Les méthodes utilisées pour calibrer le TP % et l'INR diffèrent entre les participants des CQE. Il est probable que certains participants utilisent les tabelles qui indiquent le % et l'INR à partir des secondes obtenues à mauvais escient, parce qu'elles ne s'appliquent pas à l'appareil utilisé. Pour ceux utilisant la méthode de dilution ou le set de calibrateurs, la valeur assignée de ceux-ci peut ne pas correspondre à l'appareil spécifique utilisé.

Pour l'INR, l'utilisation d'un ISI et/ou d'un MNPT qui ne convient pas à l'appareil est la principale source d'erreurs.

Enfin il faut garder à l'esprit que les valeurs cibles des CQE sont obtenues sur la base de la médiane des résultats retenus. Il ne s'agit en aucun cas de valeur « vraie ». Les laboratoires ayant un résultat « limite » pour le % ou l'INR peuvent avoir l'autre résultat « non conforme ».

Au vu des résultats de CQE, il est patent que certains participants ne respectent pas les critères de qualité décrits plus haut ou n'utilisent pas leur système analytique dans les règles de l'art et selon les directives du fabriquant.

5. Principales causes d'erreur :

- difficulté lors de la prise de sang ou mauvaise technique (hémolyse, anticoagulant, manipulation, lecture …),
- analyse n'étant pas effectuée immédiatement après le prélèvement,
- utilisation d'une tabelle non spécifique au couple réactif – appareil,
- inversion des réactifs,
- inversion d'échantillons de patients,
- erreur de transcription des résultats.

6. Obligations légales suisses : état au 1er semestre 2005

% & INR	Le % et l'INR sont soumis, 4 fois par an, au Contrôle de Qualité Externe (CQE) obligatoire. Les enquêtes sont organisées par le CSCQ 4 ou 6 fois par année et font partie du programme Hématologie (HE). L'échantillon envoyé est du plasma lyophilisé. Tout résultat (INR ou %) se situant à ± 15 % de la valeur cible est considéré comme conforme par la QUALAB. Le nombre de participants au CSCQ est d'environ 3 000.

Septembre 2005 Guido Reber, Anne Mauris, André Deom

© 2005, CSCQ. AUCUNE COPIE DE CE DOCUMENT N'EST AUTORISEE SANS L'ACCORD DU CSCQ.

CSCQ, 2 CHEMIN DU PETIT-BEL-AIR, CH - 1225 CHENE-BOURG